

VERÄNDERUNGEN DER VISKOSITÄT,
THROMBOZYTENADHÄSION UND
THROMBOZYTENAGGLUTINATION
DURCH EFFORTIL UND RONICOL

Klaus Oversohl

1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. W. Seitz

VERÄNDERUNGEN DER VISKOSITÄT,
THROMBOZYTENADHÄSION UND THROMBO-
ZYTENAGGLUTINATION DURCH EFFORTIL
UND RONICOL

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Klaus O V E R S O H L

aus

München

1971

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter : Professor Dr. H. Heß

Mitberichterstatter : Professor Dr. W. Seitz

Dekan: Professor Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 18. 1. 1972



A. Einleitung

B. Hauptteil: Veränderung der Viskosität, Thrombozytenadhäsion und Thrombozytenagglutination durch Effortil und Ronicol

1. Methode

a Viskosität

a 1 Definition

a 2 Messung

b Thrombozyten

b 1 Thrombozytenadhäsion und Thrombozytenagglutination

b 2 Bestimmung

c Pharmakologie

d Versuchsanordnung

2. Ergebnisse

3. Diskussion

C. Zusammenfassung

D. Literaturverzeichnis

T H E M A : Blutviskosität, Thrombozytenadhäsion und Thrombozytenagglutination bei Patienten mit obliterierenden Gefäßkrankheiten und ihre Beeinflussung durch Effortil und Ronicol

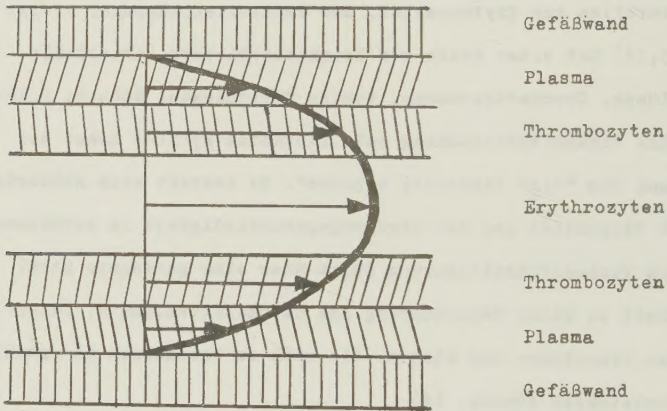
A.

Bei Patienten mit obliterierenden Angiopathien treten häufig Veränderungen der Blutviskosität, Thrombozytenadhäsion und Thrombozytenagglutination auf. (1,2,3,4,) Die Blutviskosität ist, wie Untersuchungen von Determann, Dintzenfaß und Pirofsky zeigen, eine Funktion aller Bestandteile des Vollblutes. Die Erythrozyten, Leukozyten und Plasmaeiweiße bestimmen die Viskosität. Dabei ist das Verhältnis zwischen der intravasalen Flüssigkeit und den korpuskulären Bestandteilen maßgebend. Bei einer Erhöhung des Hämatokrits und bei einem Zusammenrollen von Erythrozyten, dem Geldrollenphänomen, steigt die Viskosität an. (5,36) Bei einer Reihe von Krankheitsbildern (arterielle periphere Verschlüsse, Coronarthrombose, venöse Verschlüsse, Schock, Polycytämie) tritt eine Viskositätssteigerung auf. Dintzenfaß spricht daher bei diesen Erkrankungen vom "high viscosity syndrom". Es besteht eine Abhängigkeit zwischen der Viskosität und der Strömungsgeschwindigkeit im Gefäßlumen. (Thixotropie) Eine Viskositätssteigerung führt über eine geringere Strömungsgeschwindigkeit zu einer Verminderung des Strom-Zeitvolumens. Daher kommt es leicht zu Praestasen und Stasen, die sich zu Thrombosen im arteriellen Gefäßanteil entwickeln können. (4)

Für die Regulation der Gewebedurchblutung durch Viskositätsänderungen spricht auch folgendes Experiment : Ein kaltes Armbad von 12 Grad Celsius führt bei gesunden Personen sofort zu einer Hyperämie der abgekühlten Extremität, die von einer Viskositätssteigerung begleitet ist. Nach wenigen Minuten tritt eine Minderdurchblutung des Armes und eine Viskositätssteigerung ein. Am Ende des Versuchs erwärmt sich die Extremität wieder, die Viskosität sinkt. (32) Ob die Thrombozyten bei diesen Vorgängen eine Rolle spielen, ist noch nicht geklärt. Einige Untersuchungen deuten darauf hin. So soll die physiologische Adhäsionsfähigkeit der Blutplättchen bei Patienten mit Arteriosklerose gesteigert sein, bei Patienten mit akuter Thrombophlebitis dagegen nicht. Die Thrombozytenagglutination ist bei Patienten mit obliterierenden Angiopathien gesteigert. (6,7,8,9) Keinen Einfluß auf die Aggregation und Agglutination haben kör-

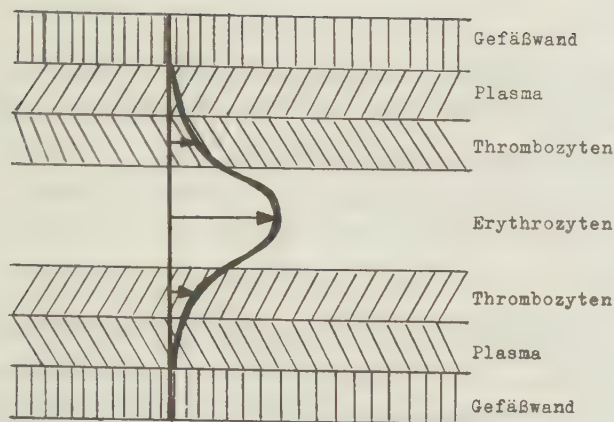
perliche Belastung, Isopropyl-Noradrenalin. Bei Gabe von Adenosindiphosphat bilden sich schnell Plättchenaggregate. Dieser Prozeß ist abhängig von der ADP-Plasmakonzentration, er wird gehemmt von Adenosinmonophosphat und Adenosin. Bei hohen Gaben von ADP sank die Plättchenzahl im Blutstrom. (11,12,13) Rheologische Experimente und theoretische Überlegungen haben zu einem Modell geführt, wie die Strömungsverhältnisse im Organismus ablaufen. (33,34)

Modell 1:



Erythrozyten und Leukozyten strömen zentral mit hoher Geschwindigkeit, Thrombozyten und das Plasma fließen mit verminderter Geschwindigkeit am Rande des Gefäßes. Der Geschwindigkeitsgradient verläuft nicht parabolisch, sondern im Hauptstrom flach. Die Thrombozyten können in direkten Kontakt mit der Gefäßwand treten und auf Grund der Adhäsionskraft an ihr haften.

Modell 2:



Bei diesem Modell würde eine vermehrte Plättchenagglutination über eine Verschiebung im Strömungsaufbau zu einer geringeren Strömungsgeschwindigkeit und zu einer größeren Viskosität führen. Dem Organismus stehen mehrere Substanzen zur Verfügung, durch die er auf die Thrombozyten einwirken kann. Heparin, die Katecholamine, Fibrinogen und das Adenylsäuresystem sind hier zu nennen.

Die vorliegende Arbeit soll prüfen, ob Effortil und Ronicol die Blutviskosität verändern. Wenn dies der Fall ist, schließt sich die nächste Frage an: Wird diese Wirkung auf die Viskosität durch eine primäre Beeinflussung der Thrombozyten erreicht?

B.

1. Methoden :

a Viskosität

Viskosität oder Zähigkeit bedeutet die innere Reibung einer Flüssigkeit. (22)
Man versteht darunter die Kraft K , welche in einer Flüssigkeit die verschiedenen Geschwindigkeiten der Flüssigkeitsschichten ausgleicht.

Für sie gilt das Newtonsche Reibungsgesetz :

$$K = M F \frac{dv}{dy}$$

v ist die örtliche Geschwindigkeit, F die Berührungsfläche zweier Schichten, y die zur Geschwindigkeit senkrecht stehende Koordinate (die Richtung des Geschwindigkeitsgefälles), M die Stoffkonstante. Die Einheit der dynamischen Viskosität ist :

$$1 \text{ dyn cm}^{-2} \text{ sec} = 1 \text{ g}^{-1} \text{ sec}^{-1} = 1 \text{ Poise};$$

Messung der Blutviskosität:

Viskositätsmessungen werden seit langem in der Medizin angewandt. (23,24)
Um 1900 existierten schon eine stattliche Anzahl von Viskosimetern. (25,26)
Mit zwei gleichgeformten Kapillaren und Wasser als Vergleichsflüssigkeit werden bei dem Viskosimeter von Heß die Durchflußvolumina, nach dem Viskosimeter von Ostwald die Durchflußgeschwindigkeiten gemessen. (27) Dintenfaß beschrieb ein zylindrisches Viskosimeter, in dessen Mitte ein Kegel rotiert.
Für die hier beschriebenen Experimente wurde das Kugelfallviskosimeter von Reis verwandt. Das Gerät arbeitet elektronisch gesteuert. Es besteht aus einem Zylinder und einer Kugel, welche in ihrem Durchmesser gerade in den Zylinder paßt. Damit wird beim Fallen der Kugel in den Zylinder eine große Schergeschwindigkeit in der Flüssigkeit erzeugt. Dadurch wird vor allem die plasmatische Viskosität gemessen. (28,29,30)

Im Versuch wird der Zylinder mit Nativblut gefüllt. Die Kugel fällt in den gefüllten Zylinder, die Fallzeit wird photoelektrisch gemessen und in Einheiten von 20 Millisekunden angezeigt. Es werden Reihenmessungen durchgeführt und daraus der Mittelwert errechnet. Die Temperatur des Zylinders sowie der Abstand zwischen den einzelnen Messungen sind einzustellen. Die Versuche wurden bei konstanter Temperatur (37 Grad Celsius) durchgeführt.

Das Gerät wird mit Normalflüssigkeiten bekannter Viskosität geeicht; daraus läßt sich eine Eichkurve aufstellen. (Kurve 0) Anhand dieser Kurve ist die Umrechnung von Fallzeiteinheiten in die Viskositätseinheiten Centipoise möglich.

Thrombozytenadhäsion und Thrombozytenagglutination:

Bei Prozessen, die das Gerinnungssystem und die Gefäßwand betreffen, kommt den Thrombozyten eine wichtige Funktion zu . Sie haben die Fähigkeit untereinander zu agglutinieren, d.h. zusammenzuklumpen und an den Gefäßwänden zu haften, d.h. sie haben eine Adhäsion. Diese beiden Eigenschaften können in den genannten Fällen besonders stark auftreten. Nach Breddin versteht man unter der Adhäsivität das Anhaften der Thrombozyten an verschiedenen Oberflächen z.B. an der Gefäßwand. Aggregation von Thrombozyten ist das reversible Zusammenlagern von Blutplättchen ohne Verschmelzung und Verlust der Struktur einzelner Plättchen. Die Agglutination umfaßt alle Vorgänge, die mit einer Vereinigung der Thrombozyten zu einem Klumpen unter Verlust der Einzelstruktur einhergeht. Diese Veränderung ist irreversibel. Hierbei bleibt offen , ob dieser Vorgang unter dem Einfluß von Thrombin oder immunologischen Faktoren zustande kommt. (31) Diese Eigenschaften können mit dem Thrombozytenadhäsionsindex nach Breddin und dem Thrombozytenagglutinationstest nach Breddin bestimmt werden.

Entnahme von venösem Blut aus einer Cubitalvene. Verwendung von Einmalkanülen Nr. 1 und Einmalspritzen von 20 ml, die 2 ml einer 3,8% Natrium-Citratlösung enthalten. Die Spontansedimentation ist abzuwarten. (30 - 60 min.) Bei einer sehr langsamen Sedimentation wird das Blut für 5 min. mit 1000 Umdrehungen pro

min zentrifugiert. Das überstehende Plasma wird in Plastikröhrchen abpipettiert. Dieser Arbeitsgang ist für beide Messungen notwendig.

Messung der Thrombozytenadhäsion:

Mit der Neugebauer-Kammer werden die Thrombozyten des Plasmas gezählt. (Unter Verwendung einer 2% Novocainlösung). Anschließend bringt man 2 Tropfen Plasma in eine Bürker-Zählkammer. Nach einer Kontaktzeit von 10 min bei Zimmertemperatur wird das Deckglas von der Zählkammer entfernt und die Kammer durch 10-maliges schnelles Eintauchen in ein Citrat-Kochsalz-Gemisch (3,8 % Natrium-Citratlösung und physiologische Kochsalzlösung, Mischverhältnis 1 Teil Citrat und 9 Teile Kochsalz) gespült. Danach wird die Kammer in eine Lösung von 40 % Formalin zur Fixation der Thrombozyten für 5 min gelegt. Anschließend Eintauchen der Kammer (2-3 mal) in aqua dest. Die Zählkammer wird nun luftgetrocknet, indem man sie circa 1 Stunde frei auf eine Unterlage legt. Im Phasenkontrastmikroskop erfolgt die Zählung der an der Kammer haftenden Thrombozyten.

Berechnung des Index:

$$\frac{\text{adhäsive Thrombozyten mal } 1000}{\text{Thrombozytenzahl im Plasma}}$$

Normalwert des Index: 1,24

Messung der Thrombozytenagglutination:

1,5 ml des überstehenden thrombozytenreichen Citratplasmas werden in einem silikonisierten 20 ml großen Meßkolben mit konstanter Temperatur von 37 Grad Celsius in ein Wasserbad getaucht. Dort läßt man ihn 10 min bei einer Umdrehungszahl von 20/min rotieren. Nun gibt man das Plasma in ein Plastikröhrchen, in das 4 ml eines Natrium-Citrat-Kochsalzgemisches vorgeschickt sind. in einem Vergleichsröhrchen befinden sich 0,6 ml des nicht im Wasser bad rotierten Plasmas mit 4 ml Na-Citrat-Kochsalzgemisch. Das Gemisch ist in gleicher Weise wie bei der Adhäsionsuntersuchung zubereitet. 2 Objektträger aus Plastik werden

mit den in den Röhrchen enthaltenen Plasmaverdünnungen überschichtet. Die Objektträger werden nach einer Kontaktzeit von 30 min mehrfach gespült. (Im Na-Citrat-NaCl-Gemisch) Sofortige Fixation in 40 % Formalin für 5 min. Die fixierten Objektträger werden zur Oxydation 5 min in eine 0,1 % Kaliumpermanganatlösung gegeben, danach mit einer 1:5 verdünnten Giemsalösung 60 min lang gefärbt. Die Präparate werden an der Luft getrocknet.

Auswertung:

Die Beurteilung der Präparate geschieht unter dem Mikroskop bei geringer Vergrößerung in 5 Stufen (nach Breddin):

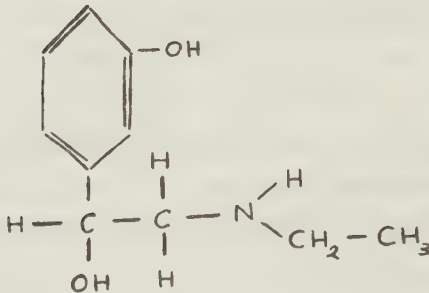
1. Vor und nach der Rotation findet sich das gleiche Bild: vorwiegend einzeln liegende Thrombozyten, wenig Aggregate.
2. Nach der Rotation beobachtet man eine Zunahme der Aggregate ohne wesentliche Verminderung der einzeln liegenden Thrombozyten.
3. Es finden sich nach der Rotation zahlreiche Aggregate und Agglutinate, die einzeln liegenden Thrombozyten sind vermindert.
4. Nach der Rotation zeigen sich weitgehend Agglutinate und zahlreiche Aggregate und eine hochgradige Verminderung der einzeln gelegenen Thrombozyten.
5. Die Thrombozyten sind maximal agglutiniert.

Die 1. und 2. Stufe gelten als normal, die Stufen 4 und 5 als pathologisch.

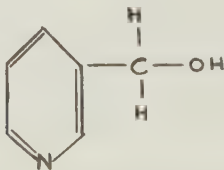
Pharmakologie:

Die Wirkung von 1-(3 Hydroxyphenyl) 2 äthylaminoethanol ist eine anhaltende Blutdrucksenkung durch eine Vasokonstriktion. Es gehört auf Grund des chemischen Aufbaus zur Gruppe der Sympathomimetica. Die Applikation kann oral, subkutan, intramuskulär und intravenös erfolgen. Der pharmakologische Angriffspunkt ist nicht der alpha- oder beta-Rezeptor, sondern die Substanz setzt wahrscheinlich Noradrenalin aus extragranulären Speichern frei. Gleichzeitig wird die Aufnahme von Noradrenalin in die Zelle erschwert. Daher zählt sie zur Gruppe der indirekten Sympathomimetica. Das klinische Anwendungsgebiet sind der Kreislaufkollaps sowie hypotone Regulationsstörungen. Die Dosis für

eine intravenöse Injektion liegt in der Klinik bei 0,25 bis 1 ml (20,21).



Beta-Pyridylcarbinol (Ronicol) ist ein Alkohol der Nikotinsäure. Im Organismus wird er nach oraler und parenteraler Gabe rasch in die Nikotinsäure übergeführt. Der weitere Metabolismus ist geklärt und verläuft gleich der Nikotinsäure durch eine Ausscheidung im Urin als Nikotinsäure und ihres Amids. Die Wirkung besteht in einer Erweiterung der peripheren Strombahn mit einer Senkung des peripheren Widerstandes. Neben einer Dilatation der Hautgefäße wird eine Steigerung der Muskeldurchblutung angegeben. (14,15,16) Als Indikationen werden Durchblutungsstörungen cerebraler wie peripherer Lokalisation angeführt. Die Dosis ist 100 mg bei einer intravenösen Injektion und 500 mg bei einer Infusion von 500 ml physiologischer Kochsalzlösung über 3-4 Stunden. Eine Wirkung von Ronicol auf die Thrombozytenagglutination im Sinne der Normalisierung pathologischer Befunde konnte nicht beobachtet werden. (17,18,19)



d, Versuchsanordnung:

Die Versuchspersonen waren einerseits Studentinnen und Studenten im Alter von 20 bis 30 Jahren. Bei ihnen war zum Zeitpunkt des Experimentes keine Krankheit bekannt, sie werden als Normalpersonen bezeichnet. Andererseits erklärten sich Patienten der angiologischen Abteilung der medizinischen Universitätspoliklinik im Alter zwischen 60 und 70 Jahren für die Versuche bereit. Sie wurden in der Klinik ambulant oder stationär behandelt. Bei ihnen war eine obliterierende Angiopathie sicher festgestellt worden. Der Versuch ging in folgender Weise vor sich:

Den Versuchspersonen wurden im Liegen Blutdruck und Pulsfrequenz gemessen. Mit einer Einmalspritze wurden ihnen 20 ml Citratblut für die Thrombozytenuntersuchungen und mit der gleichen Nadel 2 ml Nativblut für die Viskositätsmessung aus einer Cubitalvene entnommen.

Effortil:

Bei den Versuchen mit Effortil wurde nun die Viskositätsmessung durchgeführt. Danach injizierte man den Personen mit einer neuen Nadel 0,25 ml Effortil intravenös innerhalb von 10 Sekunden. Nach einer bzw. drei und fünf Minuten wurden am anderen Arm erneut 20 ml Citratblut und 2 ml Nativblut entnommen.

1. Blutentnahme eine Minute nach Injektion von 0,25 ml Effortil i.v. bei Normalpersonen,
2. Blutentnahme eine Minute nach Injektion von 0,25 ml Effortil i.v. bei Patienten,
3. Blutentnahme 3 Minuten nach Injektion von 0,25 ml Effortil i.v. bei Patienten,
4. Blutentnahme 5 Minuten nach Injektion von 0,25 ml Effortil i.v. bei Patienten.

Ronicol:

Bei den Versuchen mit Ronicol wurde nach der Blutentnahme eine Infusion mit wechselnder Ronicolkonzentration angelegt, um eine gleichmäßige Dosierung pro Zeiteinheit zu gewährleisten, wurde in allen Fällen eine Infusionsmaschine benutzt.

1. bei Normalpersonen: 100 mg Ronicol in 50 ml physiologischer NaCl-Lösung in 20 min Infusionszeit. Danach Entnahme von 20 ml Citratblut und 2 ml Nativblut aus der anderen Cubitalvene.
2. bei Patienten: 100 mg Ronicol in 50 ml physiol. NaCl-Lösung in 20 min Infusionszeit. Entnahme von 20 ml Citratblut und 2 ml Nativblut aus der anderen Cubitalvene.
3. bei Patienten: 100 mg Ronicol in 50 ml physiol. NaCl-Lösung in 10 min Infusionszeit. Entnahme von 20 ml Citratblut und 2 ml Nativblut aus der anderen Cubitalvene.
4. bei Patienten: 200 mg Ronicol in 50 ml physiol. NaCl-Lösung in 10 min Infusionszeit. Entnahme von 20 ml Citratblut und 2 ml Nativblut aus der anderen Cubitalvene.

Ergebnisse:

1. Messung der Viskosität ohne pharmakologischen Einfluß,
2. Eichung des Viskosimeters,
3. Messung der Plättchenadhäsion ohne pharmakologischen Einfluß,
4. Messung der Plättchenagglutination ohne pharmakologischen Einfluß,
5. Effortil bei Normalpersonen: Blutentnahme 1 min nach Injektion von 0,25 ml Effortil i.v. ,
6. Blutentnahme bei Patienten 1 min nach Injektion von 0,25 ml Effortil i.v. ,
7. Blutentnahme bei Patienten 3 min nach Injektion von 0,25 ml Effortil i.v. ,
8. Blutentnahme bei Patienten 5 min nach Injektion von 0,25 ml Effortil i.v. ,
9. Ronicol bei Normalpersonen: 100 mg Ronicol in 50 ml physiol. NaCl-Lösung

- in 20 min Infusionszeit. Entnahme von 20 ml Citratblut und 2 ml Nativblut,
10. bei Patienten: 100 mg Ronicol in 50 ml physiol. NaCl-Lösung in 20 min Infusionszeit. Blutentnahme von 20 ml Citratblut und 2 ml Nativblut,
11. bei Patienten: 100 mg Ronicol in 50 ml physiol. NaCl-Lösung in 10 min Infusionszeit. Entnahme von 20 ml Citratblut und 2 ml Nativblut,
12. bei Patienten: 200 mg Ronicol in 50 ml physiol. NaCl-Lösung in 10 min Infusionszeit. Entnahme von 20 ml Citratblut und 2 ml Nativblut.

Messungen ohne pharmakologischen Einfluß:

Viskosität:

Bei 10 Versuchspersonen wird im Abstand von 10 min am gleichen Arm jeweils 2 ml Nativblut abgenommen.

Fallzeiteinheiten

1. Probe: 38 25 33 27 34 25 30 30 34 32
2. Probe: 38 24 33 26 34 25 30 30 34 32

Die Leerversuche zeigen, daß die Viskositätswerte bei beiden Messungen fast unverändert sind. Die Meßfehler, die vom Hersteller mit 2 % für den gesamten Meßbereich angegeben sind, betragen im Meßbereich der Blutviskosität 0,8 % .

Bei 6 Versuchspersonen wird im Abstand von 10 min am gleichen Arm jeweils 20 ml Citratblut abgenommen.

Plättchenadhäsionstest (PAI)

1. Probe 1,3 1,4 0,9 1,3 1,0 0,9
2. Probe 1,5 1,1 1,0 1,6 0,9 0,8

Die Leerversuche zeigen die Ungenauigkeit der Messungen. Die Fehler liegen bei 15 % .

Plättchenagglutinationstest

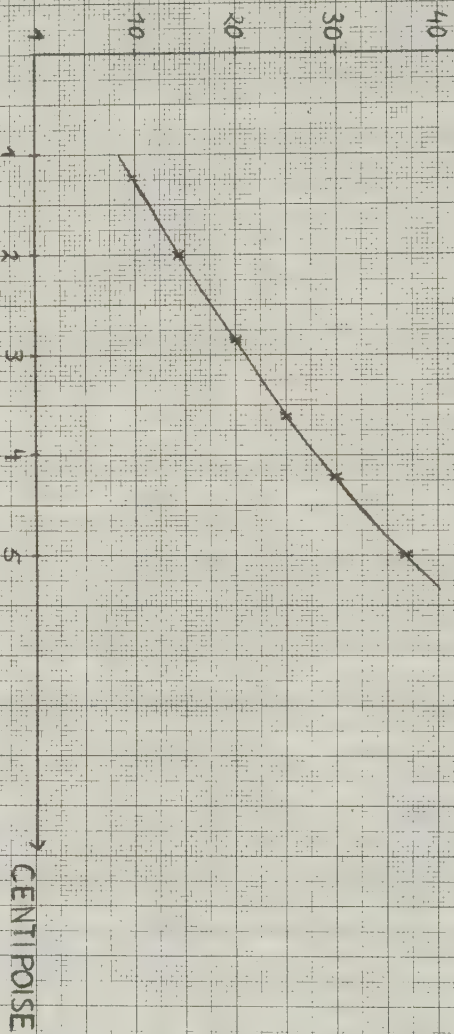
1. Probe: 2 2 4 3 2 2
2. Probe: 2 2 4 2 2 2

Die Leerversuche zeigen, daß der Plättchenagglutinationstest genau ist. Die Meßfehler liegen im Bereich von 3 % .

FALLEINHEITEN

KURVE 0

EICHKURVE



Versuche mit Effortil

Normalpersonen:

0,25 ml Effortil i.v. Blutentnahme vor und eine Minute nach der Injektion;

Viskosität: Tabelle 1

Fallzeiteinheiten (FZE)	Centipoise (CP)	FZE	CP	Differenz
vorher		nachher		
33	4,5	30	4,2	- 0,3
25	3,6	22	3,2	- 0,4
28	4,0	27	3,9	- 0,1
27	3,9	26	3,8	- 0,1
28	4,0	23	3,3	- 0,7

Mittelwert: $X_1 = 28,2$ FZE

$X_2 = 25,6$ FZE

$X_1 = 4,0$ CP

$X_2 = 3,7$ CP

$s = \sqrt{\frac{0,42}{4}} = 0,33$

$s = \sqrt{\frac{0,71}{4}} = 0,42$

$X_1 = 4,0 \pm 0,33$

$X_2 = 3,7 \pm 0,42$ CP

Normalpersonen:

0,25 ml Effortil i.v. Blutentnahme vor und eine Minute nach der Injektion;

Adhäsions-PAI: Tabelle 2

vorher	nachher	Differenz
1,5	1,5	
0,8	1,5	+ 0,7
0,9	1,2	+ 0,3
1,2	1,2	
1,5	2,3	+ 0,8

Mittelwert:

$X_1 = 1,2$

$X_2 = 1,5$

$s = \sqrt{\frac{0,43}{4}} = 0,3$

$s = \sqrt{\frac{0,82}{4}} = 0,5$

$X_1 = 1,2 \pm 0,3$ PAI

$X_2 = 1,5 \pm 0,5$ PAI

Normalpersonen:

0,25 ml Effortil i.v. Blutentnahme vor und eine Minute nach der Injektion;

Agglutinationstest-PAT: Tabelle 3

vorher	nachher	Differenz
2	3	+ 1
5	3	- 2
3	2	- 1
2	2	
2	2	

$$\bar{X}_1 = 2,8$$

$$s = \sqrt{\frac{10,96}{4}} = 1,65$$

$$\bar{X}_1 = 2,8 \pm 1,65 \text{ PAT}$$

$$\bar{X}_2 = 2,6$$

$$s = \sqrt{\frac{2,6}{4}} = 0,7$$

$$\bar{X}_2 = 2,6 \pm 0,7 \text{ PAT}$$

Normalpersonen:

0,25 ml Effortil i.v. Blutentnahme vor und eine Minute nach der Injektion;

Blutdruck: Tabelle 4

systolisch			diastolisch		
vorher	nachher	Differenz	vorher	nachher	Differenz
120	130	+ 10	80	80	
110	120	+ 10	70	80	+ 10
110	145	+ 35	70	90	+ 20
120	130	+ 10	75	80	+ 5
110	130	+ 20	75	80	+ 5
$\bar{X}_1 = 115$	$\bar{X}_2 = 130$		$\bar{X}_3 = 75$	$\bar{X}_4 = 80$	

Normalpersonen:

0,25 ml Effortil i.v. Blutentnahme vor und eine Minute nach der Injektion;

vorher	nachher	Differenz
70	86	+ 16
72	84	+ 12
76	80	+ 4
80	88	+ 8
80	84	+ 4

$$\bar{X}_1 = 75/\text{min}$$

$$\bar{X}_2 = 84/\text{min}$$

Normalpersonen:

0,25 ml Effortil i.v. Blutentnahme vor und eine Minute nach der Injektion;
subjektive Erscheinungen :

bei vier Versuchspersonen trat Herzklopfen auf, bei zweien Wärmegefühl,
bei einer Person keine Änderung des subjektiven Wohlbefindens.

Patienten mit obliterierenden Angiopathien:

0,25 ml Effortil i.v. Blutentnahme vor und eine Minute nach der Injektion;

Viskosität: Tabelle 6

FZE	CP	FZE	CP	Differenz
vorher		nachher		
28	4,0	27	3,9	- 0,1
32	4,4	31	4,3	- 0,1
33	4,5	35	4,7	+ 0,2
35	4,7	36	4,8	+ 0,1
29	4,1	31	4,3	+ 0,2
29	4,1	24	3,5	- 0,6
33	4,5	36	4,8	+ 0,3
36	4,8	34	4,6	- 0,2
26	3,8	20	2,9	- 0,9
24	3,5	24	3,5	
32	4,4	28	4,0	- 0,4
25	3,6	23	3,3	- 0,3
28	4,0	27	3,9	- 0,1
26	3,8	25	3,6	- 0,2

Mittelwert:

$$\bar{X}_1 = 30 \text{ FZE (4,2 CP)}$$

$$s = \sqrt{\frac{2,14}{13}} = 0,4$$

$$\bar{X}_1 = 4,2 \text{ CP} \pm 0,4$$

$$\bar{X}_2 = 29 \text{ FZE (4,0 CP)}$$

$$s = \sqrt{\frac{4,69}{13}} = 0,69$$

$$\bar{X}_2 = 4,0 \text{ CP} \pm 0,6$$

Patienten mit obliterierenden Angiopathien:

0,25 ml Effortil i.v. Blutentnahme vor und eine Minute nach der Injektion;

Adhäsions-PAI: Tabelle 7

vorher	nachher	Differenz
1,4	1,5	+ 0,1
1,0	1,0	
1,3	1,2	- 0,1
1,5	1,5	
1,0	1,0	
0,9	1,2	+ 0,3
0,9	0,7	- 0,2
0,7	1,0	+ 0,3
1,0	1,0	
1,6	0,9	- 0,7
0,8	1,0	+ 0,2
0,8	0,9	+ 0,1
0,8	0,8	

Mittelwert:

$$\bar{X}_1 = 1,1 \text{ PAI}$$

$$\bar{X}_2 = 1,1 \text{ PAI}$$

Patienten mit obliterierenden Angiopathien:

0,25 ml Effortil i.v. Blutentnahme vor und eine Minute nach der Injektion;

Agglutinations-PAT: Tabelle 8

vorher	nachher	Differenz
5	6	+ 1
3	3	
4	4	
2	4	+ 2
3	3	
3	2	- 1
3	3	
2	3	+ 1
4	3	- 1
3	5	+ 2
4	4	
4	4	
4	4	

Mittelwert:

$$\bar{X}_1 = 3,4 \text{ PAT}$$

$$\bar{X}_2 = 3,6 \text{ PAT}$$

Patienten mit obliterierenden Angiopathien:

0,25 ml Effortil i.v. Blutentnahme vor und eine Minute nach der Injektion;

Blutdruck: Tabelle 9

systolisch			diastolisch		
vorher	nachher	Differenz	vorher	nachher	Differenz
120	130	+ 10	80	80	
120	140	+ 20	80	80	
120	130	+ 10	75	90	+ 15
120	135	+ 15	75	80	+ 5
125	145	+ 20	80	90	+ 10
135	140	+ 5	70	80	+ 10
125	155	+ 30	70	80	+ 10
135	155	+ 20	75	80	+ 5
140	130	- 10	80	90	+ 10
135	135		80	80	
110	150	+ 40	85	80	- 5
130	130		80	90	+ 10
130	150	+ 20	70	80	+ 10
130	125	- 5	75	90	+ 15

Mittelwert:

$$\bar{X}_1 = 127 \text{ mm Hg}$$

$$\bar{X}_2 = 139 \text{ mm Hg}$$

$$\bar{X}_3 = 79 \text{ mm Hg}$$

$$\bar{X}_4 = 83 \text{ mm Hg}$$

Patienten mit obliterierenden Angiopathien:

0,25 ml Effortil i.v. Blutentnahme vor und eine Minute nach der Injektion;

Pulsfrequenz: Tabelle 10

vorher	nachher	Differenz
78	102	+ 24
104	120	+ 16
96	96	
92	72	- 20
60	116	+ 56
100	88	- 12
92	60	- 32
72	84	+ 12
84	60	- 24
60	82	+ 22
78	60	- 18
72	80	+ 8
68	72	+ 4

Mittelwert:

$$\bar{X}_1 = 81/\text{min}$$

$$\bar{X}_2 = 87/\text{min}$$

Patienten mit obliterierenden Angiopathien:

0,25 ml Effortil i.v. Blutentnahme vor und eine Minute nach der Injektion;
subjektive Erscheinungen :

Bei drei Patienten trat Herzklopfen auf, bei sieben Personen Hitzegefühl.

Vier gaben keine Wirkung der Injektion an.

Patienten mit obliterierenden Angiopathien:

0,25 ml Effortil i.v. Blutentnahme vor und drei Minuten nach der Injektion;

Viskosität: Tabelle 11

FZE	CP	FZE	CP	Differenz
vorher		nachher		
27	3,9	27	3,9	
30	4,2	27	3,9	- 0,3
26	3,8	25	3,5	- 0,3

Patienten mit obliterierenden Angiopathien:

0,25 ml Effortil i.v. Blutentnahme vor und drei Minuten nach der Injektion;

Adhäsions-PAI: Tabelle 12

vorher	nachher	Differenz
1,3	1,2	- 0,1
0,8	0,7	- 0,1
1,2	1,3	+ 0,1

Patienten mit obliterierenden Angiopathien:

0,25 ml Effortil i.v. Blutentnahme vor und drei Minuten nach der Injektion;

Agglutinations-PAI: Tabelle 13

vorher	nachher	Differenz
6	6	
4	4	
6	6	

Patienten mit obliterierenden Angiopathien:

0,25 ml Effortil i.v. Blutentnahme vor und drei Minuten nach der Injektion;

Blutdruck: Tabelle 14

systolisch			diastolisch		
vorher	nachher	Differenz	vorher	nachher	Differenz
120	130	+ 10	75	80	+ 5
120	140	+ 20	75	75	
120	140	+ 20	75	80	+ 5

Patienten mit obliterierenden Angiopathien:

0,25 ml Effortil i.v. Blutentnahme vor und drei Minuten nach der Injektion:

Pulsfrequenz: Tabelle 15

vorher	nachher	Differenz
76	76	
72	80	+ 8
80	80	

Patienten mit obliterierenden Angiopathien:

0,25 ml Effortil i.v. Blutentnahme vor und fünf Minuten nach der Injektion:

Viskosität: Tabelle 16

FZE	CP	FZE	CP	Differenz
vorher		nachher		
30	4,2	32	4,4	+ 0,2
26	3,8	26	3,8	
26	3,8	27	3,9	+ 0,1

Patienten mit obliterierenden Angiopathien:

0,25 ml Effortil i.v. Blutentnahme vor und fünf Minuten nach der Injektion;

Adhäsions-PAI : Tabelle 17

vorher	nachher	Differenz
0,7	0,7	
1,0	0,9	- 0,1
1,0	1,0	

Patienten mit obliterierenden Angiopathien:

0,25 ml Effortil i.v. Blutentnahme vor und fünf Minuten nach der Injektion;

Agglutinations-PAT: Tabelle 18

vorher	nachher	Differenz
8	8	
6	6	
6	5	- 1

Patienten mit obliterierenden Angiopathien:

0,25 ml Effortil i.v. Blutentnahme vor und fünf Minuten nach der Injektion;

Blutdruck: Tabelle 19

systolisch			diastolisch		
vorher	nachher	Differenz	vorher	nachher	Differenz
145	145		75	75	
110	135	+ 25	70	70	
125	130	+ 5	85	85	

Patienten mit obliterierenden Angiopathien:

0,25 ml Effortil i.v. Blutentnahme vor und fünf Minuten nach der Injektion;

Pulsfrequenz: Tabelle 20

vorher	nachher	Differenz
78	78	
70	70	
86	82	- 6

Patienten mit obliterierenden Angiopathien:

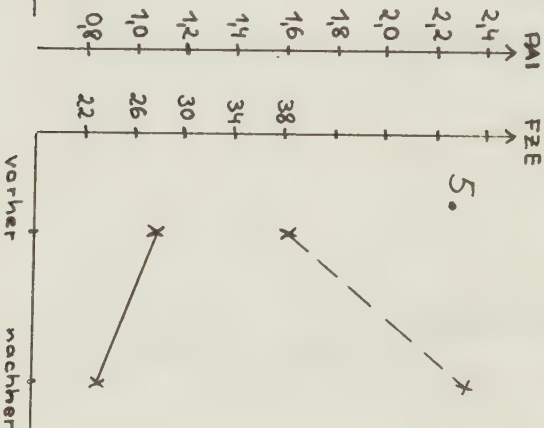
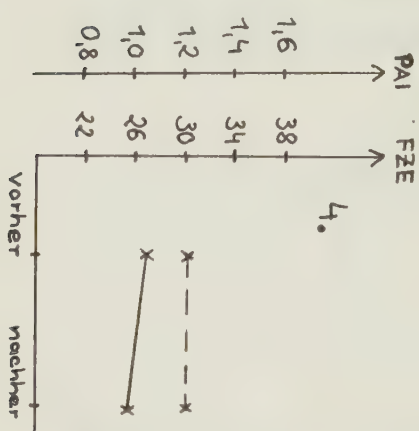
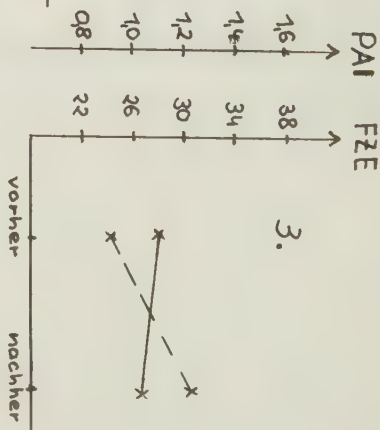
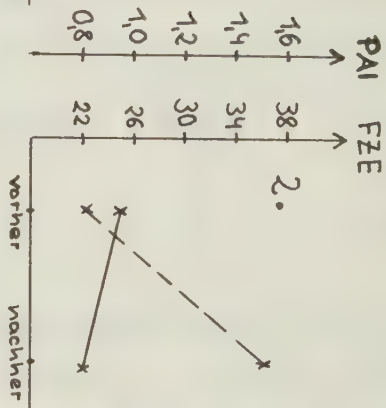
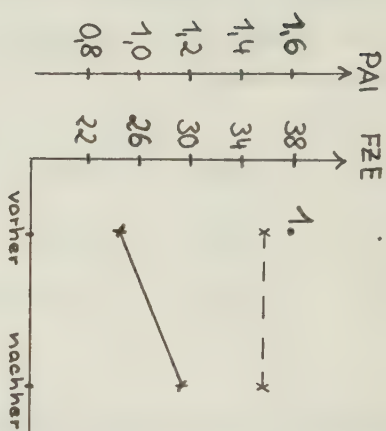
0,25 ml Effortil i.v. Blutentnahme vor und fünf Minuten nach der Injektion;

subjektive Erscheinungen:

Bei allen drei Personen waren Herzklopfen oder Schwitzen nach fünf Minuten abgeklungen.

Normalpersonen Effortil 0,25 ml ;

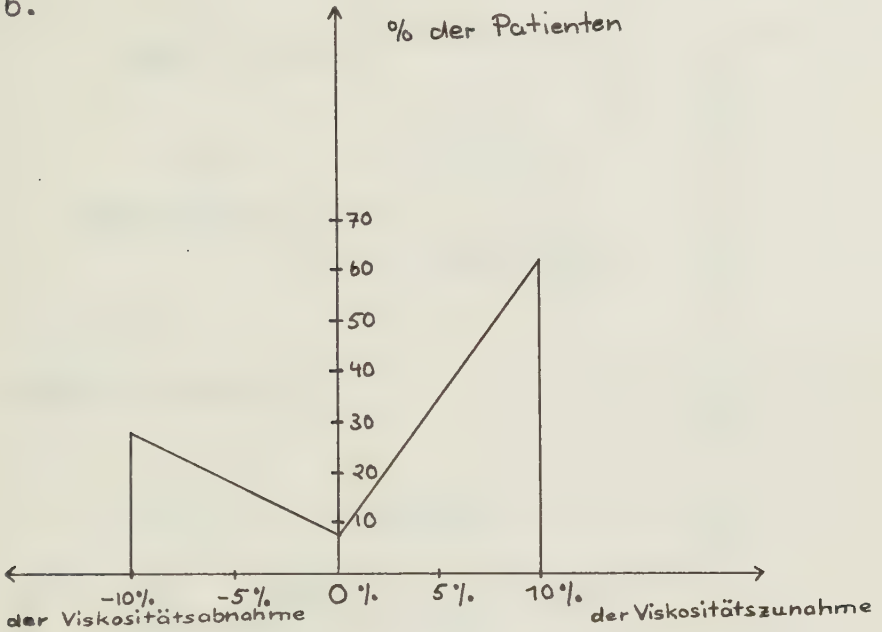
Kurven 1 bis 5 ;

FZE VISKOSITÄTPAI ADHÄSION

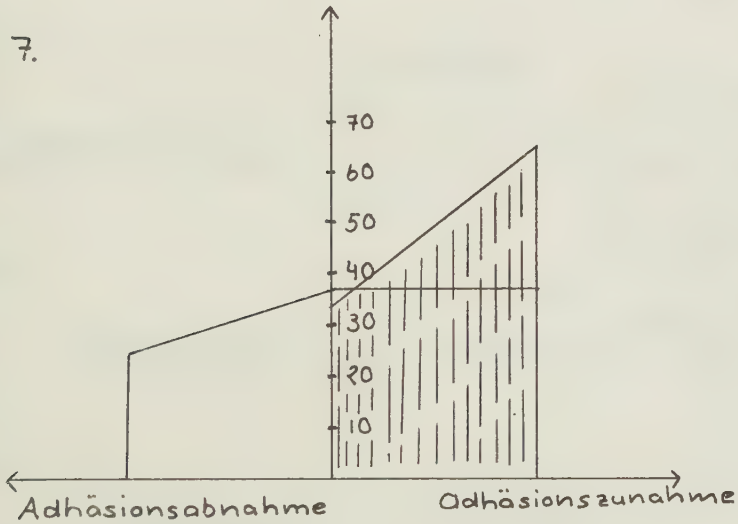
Patienten Effortil 0,25 ml ;

Kurven 6 und 7 ;

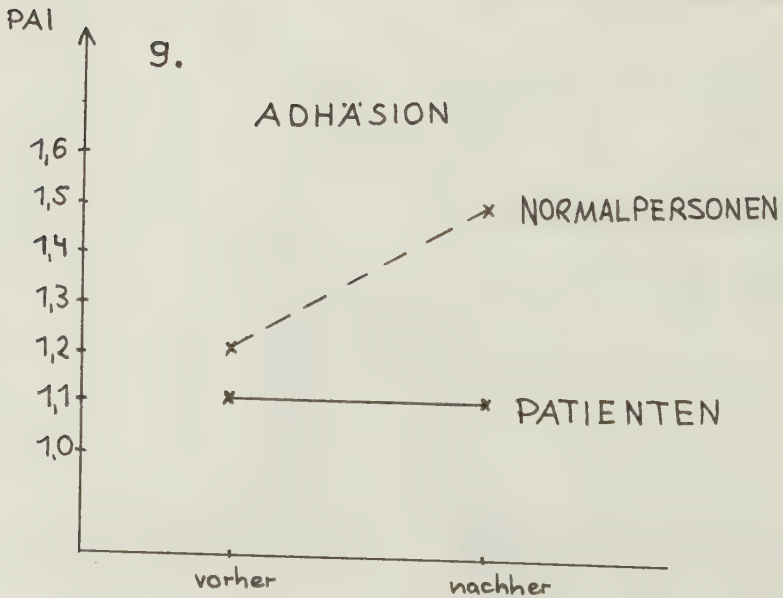
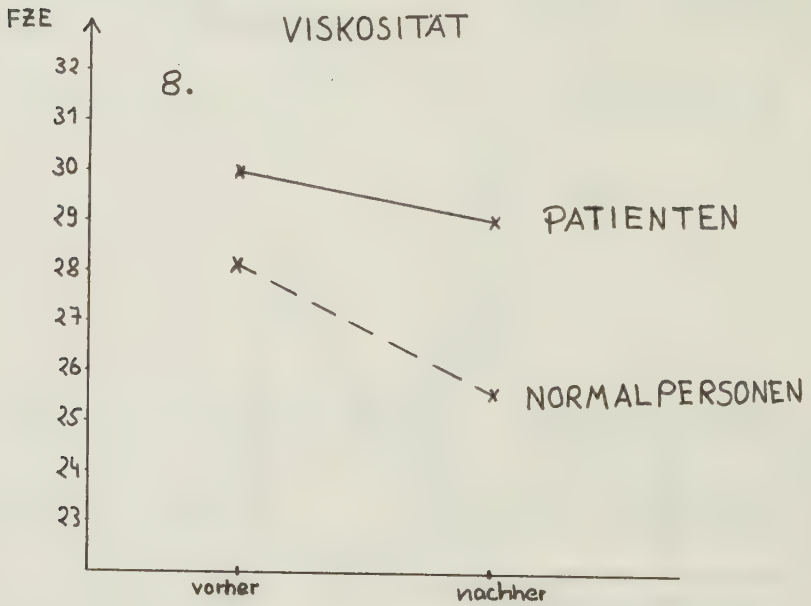
6.



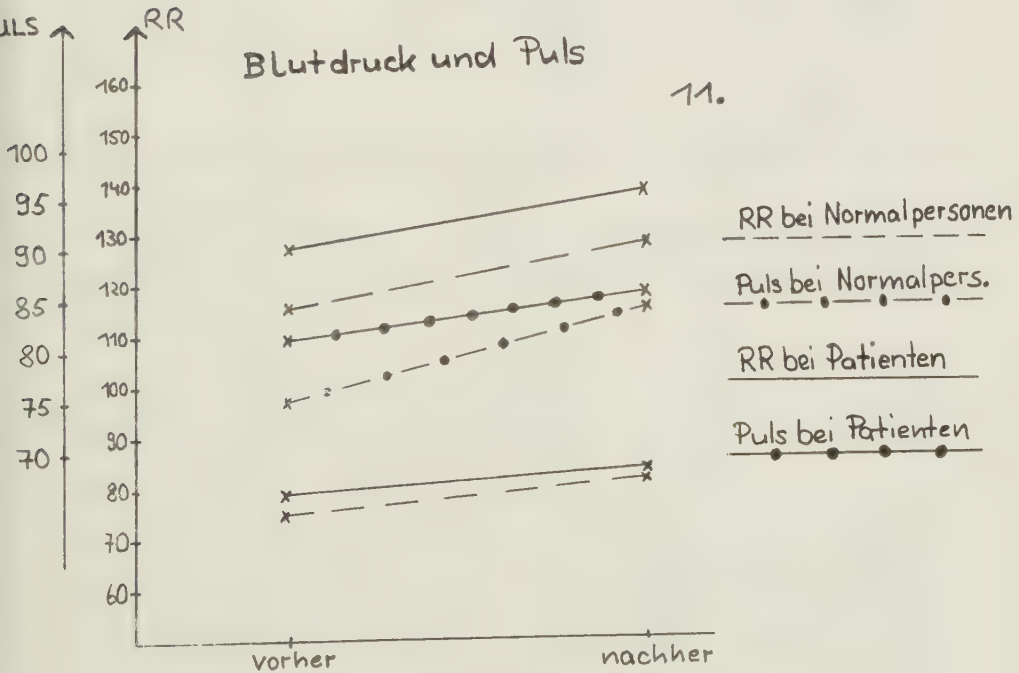
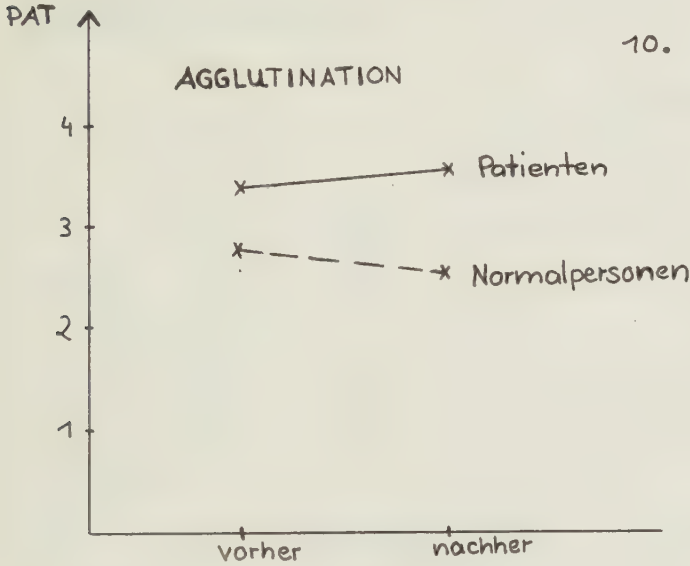
7.



Vergleich Normalpersonen und Patienten bei Effortil 0,25 ml ; Kurve 8 und 9 ;



Vergleich Normalpersonen und Patienten bei Effortil 0,25 ml ; Kurve 10 und 11 ;



Versuche mit Ronicol:

Normalpersonen:

Infusion von Ronicol 100 mg in 10 Minuten; Blutentnahme vor und direkt nach der Infusion;

Viskosität : Tabelle 21

FZE	CP	FZE	CP	Differenz
vorher		nachher		
26	3,8	26	3,8	
26	3,8	23	3,3	- 0,5
32	4,4	26	3,8	- 0,6
29	4,1	26	3,8	- 0,3
28	4,0	24	3,5	- 0,5
26	3,8	22	3,2	- 0,6

Mittelwert:

$$X_1 = 28 \text{ FZE (4,0 CP)}$$

$$X_2 = 24 \text{ FZE (3,5 CP)}$$

$$s = \sqrt{\frac{0,29}{5}} = 0,24$$

$$s = \sqrt{\frac{1,4}{5}} = 0,5$$

$$X_1 = 4,0 \pm 0,2 \text{ CP}$$

$$X_2 = 3,5 \pm 0,5 \text{ CP}$$

Normalpersonen:

Infusion von Ronicol 100 mg in 10 min; Blutentnahme vor und direkt nach der Infusion;

Adhäsions-PAI : Tabelle 22

vorher	nachher	Differenz
1,4	1,0	- 0,4
1,0	0,6	- 0,4
1,5	1,3	- 0,2
1,9	1,4	- 0,5
1,5	1,6	+ 0,1
2,4	1,4	- 1,0

Mittelwert:

$$X_1 = 1,6$$

$$X_2 = 1,2$$

$$s = \sqrt{\frac{1,15}{5}} = 0,5$$

$$s = \sqrt{\frac{0,05}{5}} = 0,1$$

$$X_1 = 1,6 \pm 0,5 \text{ PAI}$$

$$X_2 = 1,2 \pm 0,1 \text{ PAI}$$

Normalpersonen:

Infusion von 100 mg Ronicol in 10 Minuten, Blutentnahme vor und direkt nach der Infusion;

Agglutinations-PAT: Tabelle 23

vorher	nachher	Differenz
4	4	
2	3	+ 1
4	4	
6	6	
6	6	
4	5	+ 1

Mittelwert:

$$\bar{X}_1 = 4,3 \text{ PAT} \quad \bar{X}_2 = 4,6 \text{ PAT}$$

Normalpersonen:

Infusion von 100 mg Ronicol in 10 Minuten, Blutentnahme vor und direkt nach der Infusion;

Blutdruck: Tabelle 24

systolisch			diastolisch		
vorher	nachher	Differenz	vorher	nachher	Differenz
115	110	- 5	80	70	- 10
105	110	+ 5	60	60	
160	160		80	80	
120	120		80	80	
120	110	- 10	80	80	
115	115		65	70	+ 5

Normalpersonen:

Infusion von 100 mg Ronicol in 10 Minuten, Blutentnahme vor und direkt nach der Infusion;

Pulsfrequenz: Tabelle 25

vorher	nachher	Differenz
60	60	
80	80	
88	80	- 8
96	84	- 12
76	76	
72	68	- 4

Normalpersonen:

Infusion von Ronicol, 100 mg in 10 Minuten, Blutentnahme vor und direkt nach der Infusion;

subjektive Erscheinungen:

Bei fünf Personen trat eine kräftige Rötung im Gesicht und an den Extremitäten auf, dazu ein Brennen wie beim Sonnenbrand auf den geröteten Hautpartien.

Die sechste Person bemerkte die gleichen Symptome in abgeschwächter Form.

Patienten mit obliterierenden Angiopathien:

Infusion von Ronicol, 100 mg in 20 Minuten, Blutentnahme vor und direkt nach der Infusion;

Viskosität: Tabelle 26

FZE	CP	FZE	CP	Differenz
vorher		nachher		
31	4,3	33	4,5	+ 0,2
28	4,0	29	4,1	+ 0,1
30	4,2	27	3,9	- 0,3

Patienten mit obliterierenden Angiopathien:

Infusion von Ronicol, 100 mg in 20 Minuten, Blutentnahme vor und direkt nach der Infusion;

Adhäsions-PAI: Tabelle 27

vorher	nachher	Differenz
1,3	1,4	+ 0,1
1,2	1,2	
0,6	0,7	+ 0,1

Patienten mit obliterierenden Angiopathien:

Infusion von 100 mg Ronicol in 20 Minuten, Blutentnahme vor und direkt nach der Infusion;

Agglutinations-PAT: Tabelle 28

vorher	nachher	Differenz
5	4	- 1
4	4	
5	5	

Patienten mit obliterierenden Angiopathien;

Infusion von 100 mg Ronicol in 20 Minuten, Blutentnahme vor und direkt nach der Infusion;

Blutdruck: Tabelle 29

systolisch			diastolisch		
vorher	nachher	Differenz	vorher	nachher	Differenz
145	135	- 10	85	95	+ 10
120	110	- 10	70	65	- 5
120	120		90	90	

Patienten mit obliterierenden Angiopathien:

Infusion von 100 mg Ronicol in 20 Minuten, Blutentnahme vor und direkt nach der Infusion;

Pulsfrequenz: Tabelle 30

vorher	nachher	Differenz
102	102	
78	72	- 6
60	60	

Bei dieser Dosierung traten keine subjektiven Erscheinungen auf.

Infusion von Ronicol , 100 mg in 10 min, Blutentnahme vor und direkt nach der Infusion;

Viskosität: Tabelle 31

FZE	CP	FZE	CP	Differenz
vorher		nachher		
33	4,5	28	4,0	- 0,5
35	4,7	38	5,0	+ 0,3
21	3,0	21	3,0	
32	4,4	31	4,3	- 0,1

Mittelwert:

$$\bar{x} = 30 \text{ FZE (4,2 CP)} \quad \bar{x}_2 = 29 \text{ FZE (4,1 CP)}$$

Patienten mit obliterierenden Angiopathien:

Infusion von 100 mg Ronicol in 10 Minuten, Blutentnahme vor und direkt nach der Infusion;

Adhäsions-PAI: Tabelle 32

vorher	nachher	Differenz
0,7	0,6	- 0,1
0,8	0,8	
0,8	0,9	+ 0,1
0,9	0,9	

Patienten mit obliterierenden Angiopathien:

Infusion von 100 mg Ronicol in 10 min , Blutentnahme vor und nach der Infusion;

Agglutinations-PAT: Tabelle 33

vorher	nachher	Differenz
2	2	
3	4	+ 1
6	6	
6	6	

Patienten mit obliterierenden Angiopathien:

Infusion von 100 mg Ronicol in 10 Minuten, Blutentnahme vor und direkt nach der Infusion;

Blutdruck: Tabelle 34

systolisch			diastolisch		
vorher	nachher	Differenz	vorher	nachher	Differenz
145	135	- 10	80	85	+ 5
140	140		90	90	
120	110	- 10	70	70	
140	135	- 5	85	85	

Patienten mit obliterierenden Angiopathien:

Infusion von Ronicol , 100 mg in 10 Minuten, Blutentnahme vor und direkt nach der Infusion;

Pulsfrequenz: Tabelle 35

vorher	nachher	Differenz
84	72	- 8
92	92	
76	72	- 4
84	80	- 4

Patienten mit obliterierenden Angiopathien:

Infusion von 100 mg Ronicol in 10 Minuten, Blutentnahme vor und direkt nach der Infusion;

subjektive Erscheinungen:

2 Patienten bemerkten ein starkes Sonnenbrandgefühl und eine intensive Hautrötung im Gesichtsbereich. Die übrigen 2 Personen stellten nur eine Rötung im Gesicht fest.

Patienten mit obliterierenden Angiopathien:

Infusion von Ronicol , 200 mg in 10 Minuten , Blutentnahme vor und direkt nach der Infusion;

Viskosität: Tabelle 36

FZE	CP	FZE	CP	Differenz
vorher		nachher		
23	3,3	24	3,5	+ 0,2
29	4,1	30	4,2	+ 0,1
30	4,2	30	4,2	
26	3,8	27	3,9	+ 0,1
30	4,2	30	4,2	
28	4,0	30	4,2	+ 0,2

Mittelwert:

$$X_1 = 28 \text{ FZE } (4,0 \text{ CP})$$

$$s = \sqrt{\frac{0,66}{5}} = 0,34$$

$$X_1 = 4,0 \pm 0,3 \text{ CP}$$

$$X_2 = 30 \text{ FZE } (4,2 \text{ CP})$$

$$s = \sqrt{\frac{0,58}{5}} = 0,32$$

$$X_2 = 4,2 \pm 0,3 \text{ CP}$$

Patienten mit obliterierenden Angiopathien:

Infusion von 200 mg Ronicol in 10 Minuten, Blutentnahme vor und direkt nach der Infusion;

Adhäsions-PAI: Tabelle 37

vorher	nachher	Differenz
1,4	0,8	- 0,6
0,9	0,7	- 0,2
0,6	0,8	+ 0,2
1,3	0,9	- 0,4
0,9	0,8	- 0,1
1,0	0,8	- 0,2

Mittelwert:

$$X_1 = 1,0$$

$$s = \sqrt{\frac{0,41}{5}} = 0,28$$

$$X_1 = 1,0 \pm 0,3 \text{ PAI}$$

$$X_2 = 0,8$$

$$s = \sqrt{\frac{0,02}{5}} = 0,04$$

$$X_2 = 0,8 \text{ PAI}$$

Patienten mit obliterierenden Angiopathien:

Infusion von 200 mg Ronicol in 10 Minuten, Blutentnahme vor und direkt nach der Infusion;

Agglutinations-PAT: Tabelle 39

vorher	nachher	Differenz
4	4	
5	4	- 1
5	4	- 1
4	4	
6	6	
4	5	+ 1

Patienten mit obliterierenden Angiopathien:

Infusion von 200 mg Ronicol in 10 min , Blutentnahme vor und nach der Infusion;

Blutdruck : Tabelle 40

systolisch			diastolisch		
vorher	nachher	Differenz	vorher	nachher	Differenz
140	140		100	100	
160	130	- 30	100	90	- 10
115	115		70	70	
115	110	- 5	80	70	- 10
130	130		90	90	
140	120	- 20	90	90	

Patienten mit obliterierenden Angiopathien:

Infusion von 200 mg Ronicol in 10 min, Blutentnahme vor und nach der Infusion;

Pulsfrequenz: Tabelle 41

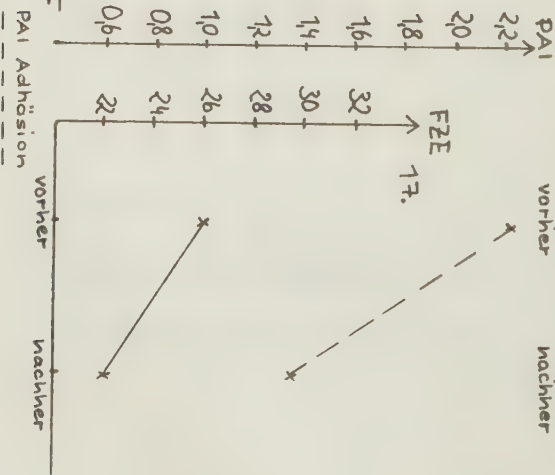
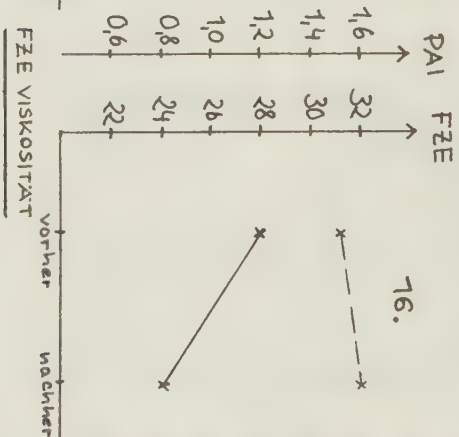
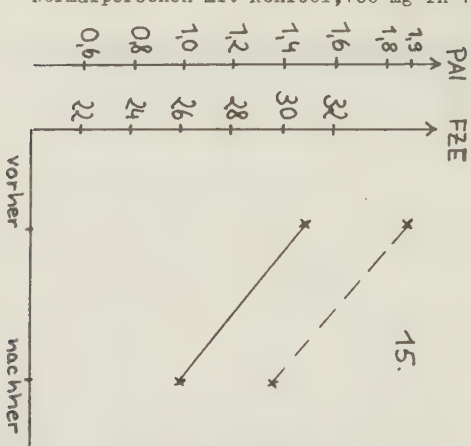
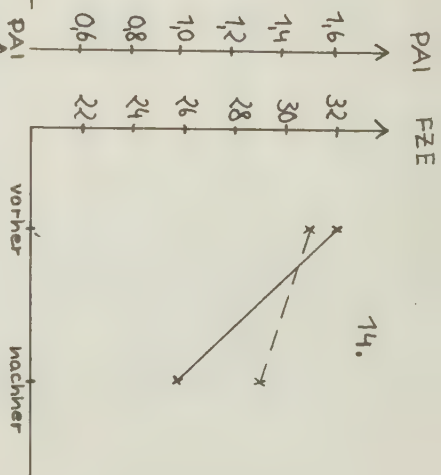
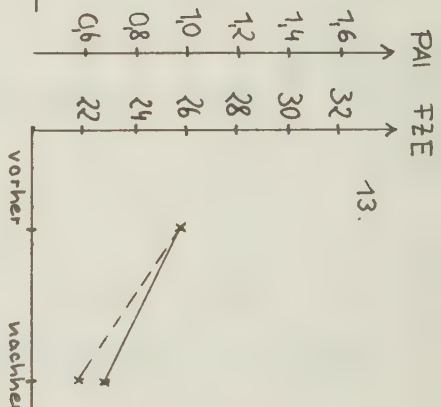
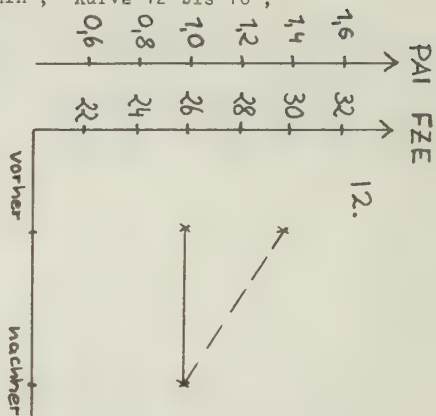
vorher	nachher	Differenz
88	92	+ 4
80	76	- 4
92	80	- 12
80	72	- 8
80	76	- 4
84	80	- 4

Patienten mit obliterierenden Angiopathien:

Infusion von 200 mg Ronicol in 10 min, Blutentnahme vor und nach der Infusion;
subjektive Erscheinungen:

Alle 6 Patienten hatten eine starke Rötung im Gesichtsbereich und ein heftiges Sonnenbrandgefühl im Gesicht.

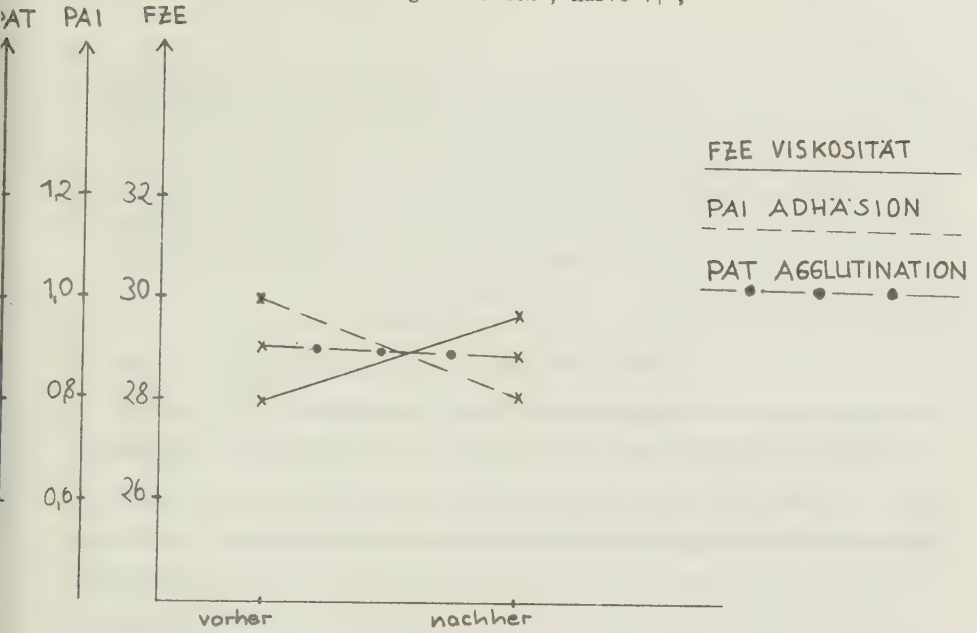
Normalpersonen mit Ronicol, 100 mg in 10 min ; Kurve 12 bis 16 ;



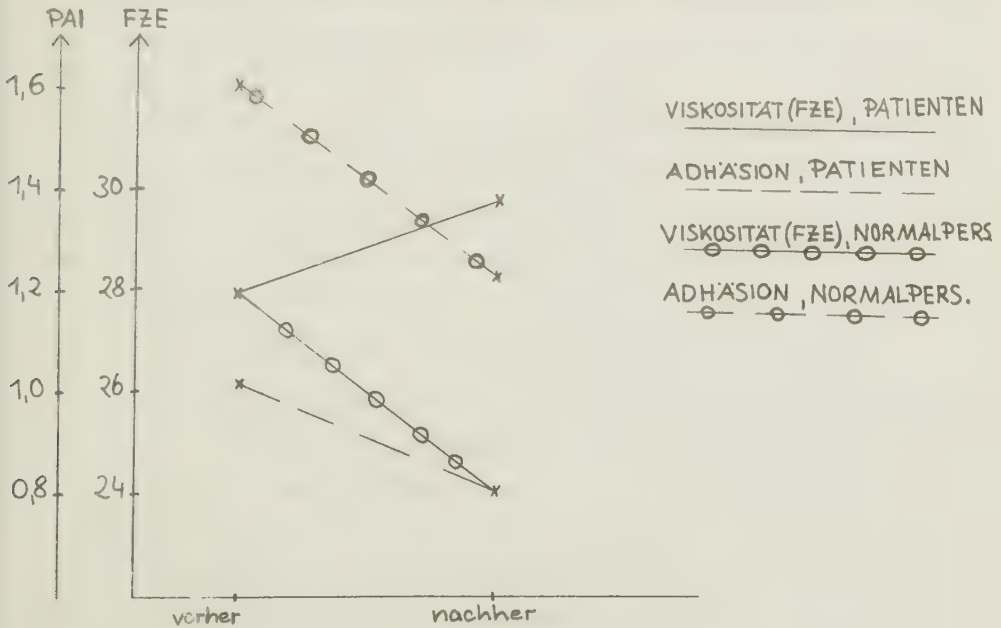
FZE VISKOSITÄT

PAI Adhäsion

Patienten Ronicol 200 mg in 10 min ; Kurve 17 ;



Vergleich Normalpersonen (100 mg Ronicol) und Patienten (200 mg Ronicol) Kurve 18;



3. DISKUSSION:

Die Messungen ohne pharmakologischen Einfluß mit dem Kugelfallviskosimeter zeigen eine große Genauigkeit des Apparates. Mit einer Fehlerbreite von weniger als 1 % erreichen die Meßergebnisse eine gute Zuverlässigkeit. Durch die Blutgerinnung entsteht kein zusätzlicher Meßfehler, wenn das Blut innerhalb von 20 Sekunden zur Messung gelangt. Alle Messungen die später erfolgen sind unbrauchbar.

Die Versuche, die den Plättchenadhäsionsindex (PAI) betreffen, erreichen eine damit vergleichbare Genauigkeit nicht. Die Fehlerbreite betrug bei den durchgeführten Messungen bis zu 15 % . Es ist vor allem auf die schlechte Beurteilungsmöglichkeit der Bürkerzählkammern zurückzuführen. Sie zeigen häufig ein Bild mit Thrombozytenaggregaten, das ein genaues Zählen der einzelnen Thrombozyten schwierig macht. Die Fehlerbreite beim Plättchenagglutinationstest (PAT) war 3 % . Diese Genauigkeit ist ausreichend um sichere Aussagen machen zu können. (8)

Effortil bei Normalpersonen:

Die 5 Personen haben Viskositätswerte, die im Normbereich liegen. Bei einer Voruntersuchung von 40 Personen hatte sich ein Mittelwert von 28 FZE oder 4,0 CP ergeben. Die Werte für den Plättchenadhäsionsindex und die Plättchenagglutination stimmen mit den Angaben von Breddin überein. Der PAI liegt bei 1,2 und der PAT bei 2,8 . Nach der Injektion von 0,25 ml Effortil wurde eine Minute später das Kontrollblut entnommen. Die Viskositätsmessungen zeigen einen deutlichen Abfall um 3 FZE bzw. 0,3 CP . Die Abnahme der Viskosität war bei allen Personen zu beobachten. Das Ergebnis des Plättchenadhäsionsindex ist nach Effortil auf 1,5 angestiegen. Dabei war der PAI bei 3 Personen stark erhöht, bei den übrigen 2 hatte er sich nicht verändert. Die Plättchenagglutination ist im wesentlichen unverändert.

Durch diese Gegenüberstellung der Durchschnittswerte ist ein genaues Bild von der Wirkung des Stoffes schwer auszumachen. Aus diesem Grunde sind in einer zeichnerischen Darstellung die Veränderungen der Blutviskosität und Thrombozytenfunktion für die einzelnen Personen aufgetragen. (Kurve 1 - 5) Man erkennt, daß sich die Viskosität und die Adhäsion entgegengesetzt zueinander verhalten. Eine Senkung der Viskosität ist mit einer Steigerung der Adhäsion verbunden.

Die Blutdruckwerte und die Pulsfrequenz wurden beim Versuch laufend gemessen. Die systolischen Werte stiegen im Durchschnitt 115 auf 130 mm Hg, die Diastolischen von 75 auf 82 mm Hg . Dies entspricht den Erwartungen, die man an das Medikament stellt und seiner klinischen Anwendung. Man benutzt es als vaso-konstriktorisch wirkende Substanz. Die Pulsfrequenz erhöhte sich durchschnittlich von 75 auf 84/min. Diese Steigerung zeigte sich bei allen Personen.

Die Beurteilung der Symptome, die durch die Injektion hervorgerufen wurden, ist schwierig. Sie sind subjektiv gefärbt und treten bei den Personen verschieden stark auf. Für die Versuche war es wesentlich, daß eine Wirkung des Medikamentes bei einer bestimmten Dosierung auch klinisch gesichert ist. Bei 4 Personen trat Herzklopfen auf, bei 2 Personen zusätzlich ein starkes Wärmegefühl. Eine Person bemerkte keine Änderung des subjektiven Befindens.

Effortil bei Patienten mit obliterierender Angiopathie:

Bei den 14 Patienten liegen die Ausgangswerte für die Blutviskosität bei 30 FZE oder 4,2 CP. Damit sind sie über denen der Normalpersonen. Der Plättchenadhäsionsindex weicht nur gering vom Normalwert ab, er ist 1,1. Die Plättchenagglutination ist bei den Patienten gesteigert. Der PAT liegt 0,6 Stufen über dem von gesunden Personen. Diese Ergebnisse entsprechen denen von Breddin, der ebenfalls erhöhte PAT-Werte gemessen hat. (Bei Patienten mit Arteriosklerose) Nach der Effortilinjektion fällt die Viskosität im Durchschnitt um eine FZE bzw. 0,2 CP. Eine spezielle Betrachtung der Verschiebungen der einzelnen Personen gibt die graphische Darstellung (Kurve 6) Neun Personen hatten eine Senkung der Viskosität, bei 4 stieg sie an und in einem Fall blieb sie unverändert.

Der Plättchenadhäsionsindex war auch nach der Injektion im Durchschnitt unverändert. Fünf Personen zeigten einen erhöhten PAI, fünf hatten den gleichen PAI, in vier Fällen fiel er ab. Dies ergibt ein uneinheitliches Bild. (Kurve 7) Stellt man die Personen, die eine Senkung der Viskosität zeigten, mit denen, die eine Steigerung der Adhäsion aufwiesen, zusammen, kann man eine Übereinstimmung erkennen. Diese gegenseitige Abhängigkeit ist auffallend und läßt sich mit Vorsicht folgendermaßen interpretieren: Die Viskositätssenkung ist bei Gabe von Effortil mit einer Thrombozytenadhäsionserhöhung verbunden.

Die Thrombozytenagglutination bleibt praktisch auf dem gleichen Wert nach der Injektion. In 8 Fällen ist keine Änderung, bei 4 Personen eine Steigerung des PAT und in zweien eine Senkung der Agglutination. Dies entspricht auch den Ergebnissen bei den Normalpersonen. Die Änderung der Blutdruckwerte und der Pulsfrequenz ist die Wirkung einer Vasokonstriktion an den peripheren Gefäßen, wie sie bei Effortil bekannt ist. Der systolische Wert stieg von 127 auf 139 mm Hg im Durchschnitt, der diastolische von 79 auf 83 mm Hg.

Die Pulsfrequenz lag vor Effortilgabe bei 81/min , nachher bei 87/min .

Um die Frage zu klären, wie lange die Viskosität, Adhäsion und Agglutination nach dem Medikament verändert ist, wurde bei einigen Patienten das Blut nach 3 und 5 Minuten entnommen. Nach 3 Minuten war die Wirkung auf die Viskosität im Sinne einer Senkung noch vorhanden. Die Adhäsion und Agglutination hatten den Ausgangswert. Der systolische Blutdruck war nach 3 Minuten noch erhöht.

Fünf Minuten später ist die Viskosität bei 2 von drei Personen erhöht, im dritten Fall unverändert. Adhäsion und Agglutination sind auf den Ausgangswerten, Blutdruck und Pulsfrequenz ebenfalls.

Die Diskussion der Ergebnisse wird die wechselseitige Abhängigkeit von Viskosität und Adhäsion zu erklären versuchen. Dabei ist aus diesen Ergebnissen zu sehen, daß die eindeutige Wirkung von Effortil nur bei Normalpersonen auftrat, bei Patienten mit obliterierenden Angiopathien hingegen schwächer ausgeprägt war.

Ronicol bei Normalpersonen:

Die sechs Personen haben ein Alter zwischen 20 und 30 Jahren und sind zur Hälfte weiblichen Geschlechts. Die Ausgangswerte der Viskosität sind 28 FZE bzw. 4,0 CP . Der PAI beträgt 1,6, der PAT ist 4,3 . Nach einer zehnminütigen Infusion von 100 mg Ronicol in 50 ml physiologischer Kochsalzlösung sinkt die Viskosität stark ab. Die genaue und gleichmäßige Dosierung in einem bestimmten Zeitraum wurde durch die Verwendung einer Infusionsmaschine erreicht. Die gewünschte Infusionsgeschwindigkeit kann eingestellt werden. Im Durchschnitt fielen die Werte von 28 FZE auf 24 FZE. Dabei sank sie bei fünf Personen, in dem letzten Fall blieb sie unverändert. Die Adhäsion nahm ebenfalls in fünf Fällen ab, im sechsten stieg sie an. Der PAI fiel von 1,6 auf 1,2.

Die Flättchenagglutination zeigte im wesentlichen keine Änderung. Der Blutdruck und die Pulsfrequenz wurden durch die Infusion nicht meßbar beeinflusst. Die subjektiven Erscheinungen waren bei den Personen eindeutig. Es trat eine starke Rötung im Gesicht und an den Extremitäten auf, die mit heftigem Brennen auf der Haut, ähnlich einem Sonnenbrand, einhergeht. Dieser Flush hielt circa 15 Minuten an.

Die Verschiebungen vor und nach der Infusion sind graphisch dargestellt. (Abbildungen 12 - 16) Sie zeigen, daß eine Senkung der Viskosität mit einer Senkung der Adhäsion verbunden ist.

Ronicol bei Patienten mit obliterierenden Angiopathien:

Drei Patienten erhielten eine Injektion von 100 mg Ronicol in 20 Minuten, vier erhielten 100 mg Ronicol in 10 Minuten. Den übrigen sechs wurden 200 mg Ronicol in 10 Minuten infundiert.

Die geringste Dosis pro Zeiteinheit hatte folgende Wirkung: die Viskosität stieg in 2 Fällen, beim dritten Fall fiel sie ab. Die Adhäsion nahm in drei Fällen zu, die Agglutination war konstant. Der Blutdruck und die Pulsfrequenz zeigten nur geringe Änderungen. Die subjektiven Erscheinungen waren sehr gering, so daß die Vermutung nahe liegt, daß die wirksame Dosis mit dieser langsamen Infusion nicht erreicht wird.

Die zweite Gruppe erhielt die gleiche Dosis in 10 Minuten. Die Viskosität sinkt in zwei Fällen, einmal bleibt sie konstant und einmal steigt sie an. Die Adhäsion verhält sich ähnlich uneinheitlich, zweimal konstant, einmal Steigerung, einmal Senkung. Die Agglutination ist unverändert. Die subjektiven Erscheinungen sind in gleicher Weise wie bei Gruppe 1, nur intensiver aufgetreten. Die dritte Gruppe besteht aus sechs Patienten, die 200 mg Ronicol in 10 Minuten bekamen. Die Viskosität mit 28 FZE stieg im Mittel um 2 FZE auf 30 FZE. Davon war sie im einzelnen bei zweien konstant, bei vieren stieg sie an. Die Adhäsion sank bei fünf Personen, bei der sechsten blieb sie konstant. Die Agglutination zeigt auch in diesem Versuch keine Beeinflußbarkeit durch die Substanz.

Diese Ergebnisse sind graphisch dargestellt. (Abbildung 17-18)

Die Blutdruckwerte und die Pulsfrequenz veränderten sich nur gering.

Im allgemeinen, d.h. bei den meisten Versuchspersonen fiel der systolische und diastolische Wert gering ab.

Die subjektiven Erscheinungen waren in Art und Intensität die gleichen wie bei den Normalpersonen.

Am Anfang dieser Arbeit wurde die Frage gestellt, ob sich durch die Verabreichung von Effortil und Ronicol Viskositätsänderungen ergeben. Bei Effortil wird die Viskosität gesenkt. Nach dem früher erläuterten Modell ist eine Strömungsgeschwindigkeitserhöhung mit einer Viskositätssenkung verbunden. Dies ist in Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen, nach denen Effortil trotz Vasokonstriktion die Durchblutung des Gewebes vermehrt. Die Erhöhung der Plättchenadhäsion entspricht nicht dem Modell. Bei Ronicol wird an Normalpersonen eine Viskositätssenkung gemessen. Eine Mehrdurchblutung des Gewebes kann ebenfalls angenommen werden. Die Plättchenadhäsion steigt an. Eine Erklärung dafür, daß die Patienten auf Ronicol nicht in gleicher Weise ansprechen gibt, es nicht.

Am Ende soll noch an einen grundsätzlichen Mangel der durchgeführten Untersuchungen erinnert werden. Die Viskositätsänderungen spielen sich vorwiegend im Kapillarbereich ab. Da die Dauer dieser Vorgänge wechselnd und manchmal sehr kurzfristig ist (einige Millisekunden), werden bei Blutentnahmen aus der Cubitalvene vielleicht nur die Ausläufer der abgelaufenen Aktionen registriert. Es wäre sinnvoll, den Meßbereich näher an das Kapillargebiet zu verschieben.

Zusammenfassung:

Die Wirkung von Effortil und Ronicol auf die Blutviskosität, Thrombozytenadhäsion und Thrombozytenagglutination wurde bei 43 Versuchspersonen untersucht. Die Viskositätsmessungen in vitro wurden mit dem Kugelfallviskosimeter nach Reis, die Thrombozytenadhäsion und Agglutination nach einer von Breddin angegebenen Methode durchgeführt. Die 43 Versuchspersonen waren 32 männliche Patienten mit angiographisch gesicherter, obliterierender Angiopathie der Medizinischen Poliklinik der Universität München und 11 Studenten und Studentinnen. Die Versuche mit Effortil in einer Dosierung von 0,25 ml i.v. zeigen eine Viskositätssenkung und eine Steigerung der Plättchenadhäsion. Die Thrombozytenagglutination ist unverändert. Bei den Ronicolinfusionen mit wechselnder Dosierung (100 mg in 10 min und 20 min, 200 mg in 10 min) kam es bei den gesunden Versuchspersonen zu einer Senkung der Viskosität und einer Verminderung der Adhäsion. Bei den Patienten ergaben sich uneinheitliche Veränderungen der Viskosität und Adhäsion. Die Agglutination bleibt konstant. Die Funktion der Thrombozyten bei Viskositätsänderungen wird an einem Modell diskutiert.

Literaturverzeichnis :

1. Dintenfass, L. Circulation Research, 1964
2. Nolte, Breddin, K. Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica, 1966, Schattauer Verlag
3. Erly in Hess, H. Thrombolytische Therapie, 14, Stuttgart, 1967
4. Dintenfass, L. American Heart Journal, May 1966
5. Pirofsky, G. Klin. Wochenschrift, 1954, 14
6. Breddin, K. Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica, 1965, 15
7. Hume, M. Surgery, 1966, 59
8. Breddin, Böhle, E. Klinische Wochenschrift, 1965, 4
9. Seitz, L. Inaugural-Dissertation, München, 1969
10. Bauke, N. Breddin, K. Blut, 1965, 11
11. Clayton, S. Cross, M. Nature, 1963, 200
12. Breddin, K. Hach, W. Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica, 1966, 12
13. Born, G. Nature, 1964, 12
14. Zickgraf, H. Zeitschrift für kl. Medizin, 1951, 148
15. Fromherz, K. Schweizerische Med. Wochenschrift, 1949, 23
16. Fromherz, K. Helvetia Physiol. Acta, 1951, 6
17. Broghammer, H. Guckenbiehl, W. Med. Klinik, 1968, 20
18. Broghammer, H. Med. Welt, 1967, 18
19. Breddin, K. Böhle, E. Verhandl. Dtsch. Ges. Inn. Med. 1965, 71
20. Kuschinsky, G. Lüllmann, H. Lehrbuch der Pharmakologie, 1967, Georg-Thieme-Verlag
Stuttgart
21. Messmer, K. Devens, K. Brendel, W. Kraemer, M. Zeitschrift für experimentelle Medizin
1968, 145
22. Westphal, H. Physik, Göttingen, 1950
23. Mac Caskey, M. Journal of Amer. Assoc. , 1968, 200
24. Münzer, B. Bloch, K. Med. Klinik, 1969, 9
25. Russel, S. Burton, H. Opitz, P. Proc. Soc. for ex. biol. Med. , 1967
26. Tissot, T. Folia haematologia, 1907, 4
27. Determann, M. Die Viskosität des menschl. Blutes, 1910, Wiesbaden, Verlag Bergmann
28. Reis, A. Das Kugelfallviskosimeter, Elektromedizin, 1965, 2

29. Wayland, H. Symposium on Microvascular Methology, Jerusalem 1964, Bibl.anat.vol.
5 Basel, 1965, Verlag Karger
30. Hatschek, E. Die Viskosität der Flüssigkeiten, 1929, Steinkopf-Verlag
31. Breddin, K. Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica, 1964, 12
32. Neuhann, T. Inaugural-Dissertation, München 1970
33. Karnis, A. Goldsmith, H. Nature, 1963, 200
34. Hess, H. Fortschritte der Medizin, 1970, 20/21
35. Frost, H. Klin. Wochenschrift, 1969, 46
36. Dintenfass, L. Arch. Intern. Med. , Nov. 1966, Vol 118

LEBENS LAUF :

Am 17. Oktober 1944 wurde ich als zweites Kind des Diplomchemikers Dr. Wilhelm Overschl und seiner Ehefrau Elisabeth, geborene Heller in Elspe/Kreis Meschede geboren. In Essen besuchte ich die Volksschule sowie die ersten Jahre des Gymnasiums. 1960 wechselte ich auf das naturwissenschaftliche Gymnasium in Rotenburg an der Fulda, wo ich im Jahre 1965 das Abitur ablegte. Anschließend begann ich das Medizinstudium in München. Dort machte ich 1966 das Vorphysikum, 1967 das Physikum und 1970 das Staatsexamen. Die Medizinalassistentenzeit begann ich in der Medizinischen Poliklinik (Innere Medizin), danach absolvierte ich die chirurgische Ausbildung im Klinikum Rechts der Isar. Im Augenblick bin ich wieder in der Medizinischen Poliklinik beschäftigt (Innere Medizin).

